

Antitumor Effects of Genipin: New and Emerging Insights from Recent Studies

Yu Su Shin¹, Miyeon Cho², Gyu Hwan Park², Hyosun Cho^{3*} and Hyojeung Kang^{2*}

¹Department of Medicinal Crop Research, National Institute of Horticultural and Herbal Science, Rural Development Administration, Eumseong; ²College of Pharmacy, Research Institute of Pharmaceutical Sciences, Institute for Microorganisms, Kyungpook National University, Daegu; ³College of Pharmacy, Duksung Women's University, Seoul Korea

Genipin, an aglycone derived from geniposide found in *Gardenia jasminoides*, is known to be an excellent natural cross-linker, strong apoptosis inducer, and antiviral agent. Although evidence suggests antiviral activity of genipin in several *in vitro* viral infection systems, there have been few literatures which review antitumor effects of genipin in a variety of *in vitro/in vivo* models of cancers yet. In this review, we present some of the latest findings in the studies of genipin focusing on antitumor effects and its mechanisms. In brief, genipin inhibits mitochondrial uncoupling protein 2 to increase accumulation of reactive oxygen species, leading to ROS/c-Jun N-terminal kinase-dependent apoptosis of cancer cells. Genipin also increase tissue inhibitors of metalloproteases (MMP), resulting to decrease activities of MMP-2 which plays a key role in metastasis of cancers. Genipin has shown a biphasic effects on cell death and survival in cancer cells as many other plant-derived phytochemicals do. Finally we discuss the potential of genipin as a promising novel antitumor agent which could be applicable to chemotherapy and/or chemoprevention for cancers.

Key Words: Genipin, Antitumor effects, Uncoupling protein 2, Apoptosis, Anti-metastasis effect

INTRODUCTION

치자나무(*Gardenia jasminoides* Ellis)는 열대 및 아열대 식물로서 꼭두서니과(*Rubiaceae*)에 속하는 상록관목으로, 흰 꽃이 피며 타원형 모양의 열매가 열린다 (1). 치자(*Gardeniae Fructus*)는 치자나무의 잘 익은 열매로서 그대로 건조하거나 끓는 물 또는 뜨거운 증기에 데치거나 찌서 사용한다. 치자의 성분은 주로 iridoid계 화합물인

genipin, geniposide, geniposidic acid, gardenoside, genipin-β-D-gentiobioside, gardoside, shanzhiside, 10-acetylgeniposide, deacetylasperulosidic acid methylester, scandoside methylester, geniposidic acid, 6β-hydroxygeniposide, gardenoside A-C 등이 있고, 황색색소로는 crocin, crocetin 등이 있으며, monoterpenoid계 화합물로는 gardenone, gardendiol 등이 있다 (1). 이 중 genipin, geniposide, gentiobioside는 주로 과실에 존재하고, gardenosidegardenoside는 일부분에서 분리되며, 치자 과육의 황색소는 crocin으로 알려져 있다. 건조한 치자

Received: May 15, 2016/ Revised: May 23, 2016/ Accepted: May 24, 2016

*Corresponding author: Hyojeung Kang, Ph.D. Department of Pharmacy, College of Pharmacy, Kyungpook National University, Daegu, 41566, Korea. Phone: +82-53-950-8569, Fax: +82-53-950-8557, e-mail: hkang72@knu.ac.kr

*Corresponding author: Hyosun Cho, Ph.D. Department of Pharmacy, College of Pharmacy, Duksung Women's University, Seoul, 01369, Korea. Phone: +82-2-901-8678, Fax: +82-2-901-8386, e-mail: hyosun1102@duksung.ac.kr

**We gratefully acknowledge the financial support of the Next Generation BioGreen 21 Program (Project No. PJ011869022016) from the Rural Development Administration, Republic of Korea.

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

내에는 geniposide 3.0% 이상 및 gardenoside 1.8% 이상이 함유되는 것으로 정량된다. (1). 한약 및 생약재로 이용되는 것은 주로 과실이며 이담작용, 간기능강화/간세포보호작용, 혈압강화작용, 항산화/항종양작용, 항염증작용 등의 약리효능들이 보고되었다 (2, 3).

Genipin은 치자(*Gardeniae Fructus*) 추출물에서 발견된 천연화합물로 치자나무(*Gardenia jasminoides*)의 과실에 존재하는 geniposide (iridoid glycoside)로부터 유래된 aglycone이다. 1960년, Djerassi C 등의 연구팀은 핵자기공명(nuclear magnetic resonance, NMR) 분광분석과 화학적 분해(chemical degradation) 실험을 통해서 genipin의 화학구조를 규명하였다 (4). Genipin의 계통명(systemic name)은 cyclopenta(c)pyran-4-carboxylic acid, 1,4a- α , 5, 7a- α -tetrahydro-1-hydroxy-7-(hydroxymethyl)-methyl ester이며, 화학적·생물학적 특징은 다음과 같다 (1, 4, 5). 첫째, genipin은 단백질, 콜라겐(collagen), 키토산(chitosan)에 대한 우수한 가교제(cross-linker)이다 (6). 특히, 생쥐(mouse)에서의 LD₅₀는 382 mg/kg이며, glutaraldehyde 등의 다른 합성 가교 시약들보다 독성이 현저히 낮다. 둘째, genipin은 항염증, 항당뇨, 항혈증, 항산화, 항혈관신생 효과 등의 다양한 생리활성이 있는 것으로 보고되고 있다 (3). 최근에는 암세포에 대한 genipin의 세포사멸 효과가 보고되었으며, c-Jun N-terminal kinase (JNK)에 대한 영향이 아포토시스(apoptosis)에 기여하는 것으로 밝혀졌다. 또한 genipin은 미토콘드리아 내 uncoupling protein 2 (UCP2)의 활성 억제를 통해 활성산소종(reactive oxygen species, ROS)의 생성을 촉진하고 JNK와 p38 인산화효소(kinase)의 활성화를 경유하여 염증반응을 증강시킨다고 보고되었다 (7).

본 종설에서는 현재까지 PubMed에 등재된 genipin의 항암관련 논문들을 고찰하여, 암 종별로 체계적으로 기술하였다. 본 종설에서 소개되는 genipin에 대한 최신 지견들은 과거 다소 관심이 저조했던 genipin의 항암효능과 작용기전에 대한 이해를 심화시킬 뿐만 아니라, 나아가 genipin이 함유된 치자과실을 신규 항암 기능성 소재로 개발하여 한약 및 생약학적 가치를 재고하고자 하는 노력에 대한 이론적, 과학적 근거를 제공한다.

1. 간암(hepatoma)에 대한 genipin의 효과

현재까지 genipin의 간암에 대한 항암효과와 관련하여 2편 이상의 논문이 발표되었는데, 이 논문들은 genipin의 아포토시스(apoptosis) 유도효과와 암전이 억제효과(anti-

metastasis effect)에 관한 연구이다. 2005년 Kim BC 등의 연구팀은 genipin에 의해 유도된 간암세포(hepatoma cell)의 아포토시스는 ROS/JNK-의존적 미토콘드리아 신호전달 경로(mitochondrial signaling pathway)의 활성화에 의해 매개된다고 보고하였다. 즉, 간암세포의 세포사멸을 촉진하는 genipin 신호전달은 JNK 활성화를 이끄는 NADPH oxidase-의존성 ROS 생성을 통해 이루어지는 것으로 확인되었다 (8). 2012년 Wang N 등의 연구팀은 genipin에 의한 tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP)-1 발현증가가 인간의 간세포암종(hepatocellular carcinoma)에서 matrix metalloproteinase (MMP)-2의 활성을 억제하고, 암전이 능력(metastatic potential)을 저해한다고 보고하였다. 이 연구에서는 genipin에 의한 간세포암종의 전이(hepatocellular carcinoma metastasis) 억제기전으로 p38/TIMP-1/MMP-2 신호경로의 활성화를 제시하였다 (9).

2. 전립선암(prostate cancer)에 대한 genipin의 효과

현재까지 genipin의 전립선암에 대한 항암효과와 관련하여 2편 이상의 논문이 발표되었으며, 이들의 논문은 genipin의 세포사멸 유도 능력과 UCP2 (uncoupling protein 2) 효소활성 억제 능력에 관한 연구이다. 2007년 Hong HY 등의 연구팀은 PC3 인간 전립선 암세포(human prostate cancer cell)에서 genipin에 의한 세포사멸을 유도하였고, 이 과정에서 mixed lineage kinase 3 (MLK3)가 ROS와 JNK-유도 미토콘드리아성 아포토시스 사이를 연결하는 매개자임을 규명하였다. 이 연구는 PC3 전립선 암세포의 세포사멸을 위한 genipin의 신호전달이 JNK 하향경로를 활성화시키는 ROS-의존성 MLK3의 활성을 통해서 중재된다는 점을 시사한다 (10). 2015년, Yao ML 등의 연구팀은 genipin의 항암효과가 androgen-비의존적 전립선 암세포의 에너지 대사에 관련되어 있다는 것을 보고하였다. 즉, genipin은 androgen-비의존적 전립선 암세포에서 UCP-2를 억제함으로써, 세포 내 피루브산(pyruvic acid) 함량과 미토콘드리아 내 숙신산 탈수소효소(succinate dehydrogenase)의 활성을 감소시키는 등 에너지 대사에 관여하는 것을 확인하였다 (11).

3. 위암(gastric cancer)에 대한 genipin의 효과

현재까지 genipin의 위암에 대한 항암효과와 관련하여 4편 이상의 논문이 발표되었는데, 이들은 genipin의 위암 발생위험 저하, 세포사멸 유도, EBV-양성 위암의 증식 억

제에 관한 연구이다. 2009년, Lee JH 등의 연구팀은 치자 나무의 에탄올 추출물과 그 성분들이 흰쥐(rat)에서 위염(gastritis)과 역류성 위병변(reverse gastric lesions)의 발생위험을 낮춘다고 보고하였다. 이 연구결과는 genipin과 우르솔릭산(ursolic acid)이 위염의 치료와 예방에 유용하게 사용할 수 있음을 시사하였다 (12). 2015년, Ko H 등의 연구팀은 genipin이 AGS 인간 위암세포(human gastric cancer cell)에서 early growth response (Egr)1/p21 신호전달 경로를 통해서 세포증식을 억제하는 현상을 보고하였다. AGS 인간 위암세포주에 genipin 처리하면 p53-비의존성 Egr1/p21 발현증가를 통해 농도의존적으로 세포사멸이 유도됨을 보고하였다 (13). 동년도인 2015년, 본 종설의 교신저자인 Kang H의 연구팀 역시 genipin이 SNU719 인간 위암세포에서 Epstein-Barr virus (EBV)의 바이러스증식 재활성화 회로(lytic reactivation cycle)를 유도하는 신규 활성제임을 보고하였다. 이를 통해 genipin은 EBV의 감염을 억제하는 항바이러스제와 동시에 EBV-양성 위암을 저해하는 항종양제(antitumor agent)로서 효능이 뛰어난 후보물질이 될 수 있음을 제안하였다 (14). 2016년, Kim JM 등의 연구팀은 genipin이 AGS 인간 위암세포주에서 JNK/nuclear factor erythroid 2-related factor (Nrf)2/antioxidant response element (ARE) 신호전달 경로를 통해 화학적 암예방 특성(chemopreventive property)을 나타낸다고 보고하였다. 이 연구에서는 저농도의 genipin을 처리하였을 때 JNK/Nrf2/ARE 신호전달 경로를 유도하여, 오히려 인간 위암세포주인 AGS의 세포사멸(cell death)을 막을 수 있다는 것을 보여주었다 (15). 용량에 따라 세포보호-세포사멸의 이중효과를 나타내는 특성 때문에 genipin은 다른 식물유래-피토케미칼처럼, 상대적으로 낮은 독성을 가지며 동시에 항암효과를 보이는 화학적 암예방제로서 가치를 지닐 것으로 사료된다.

4. 자궁경부암(cervical cancer)에 대한 genipin의 효과

Genipin의 자궁암에 대한 항암효과는 genipin의 세포사멸 유도 능력과 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 왔다. 2010년, Cao 연구팀은 HeLa 인간 자궁경부암종세포(human cervical carcinoma cell)에서 genipin이 JNK 및 p53 활성화에 의존적인 세포사멸을 일으킴을 확인하였고, genipin이 자궁경부암에 대한 신규 항암제로서 개발될 수 있는 가능성을 제시하였다 (16).

5. 혈액암(leukemia)에 대한 genipin의 효과

현재까지 genipin의 혈액암에 대한 항암효과와 관련하여 2편 이상의 논문이 발표되었으며, 이들은 genipin의 UCP2 활성 억제와 세포사멸 유도 능력에 관한 연구이다. 2010년, Mailloux RJ 등의 연구팀은 genipin-유도 UCP2 활성 억제가 MX2 인간 전골수성 백혈병세포(human promyelocytic leukemia cell)에서 나타나는 약제 내성을 줄인다고 보고하였다. 또한, genipin에 의한 UCP2의 화학적 억제가 다제내성(multi-drug resistant) 획득의 약제 내성을 줄일 수 있는 하나의 분자기전이 될 수 있음을 제안하였다 (17). 2011년, Feng Q 등의 연구팀은 K562 인간 백혈병세포(human leukemia cell)에서 genipin에 의해 유도된 세포사멸이 G2/M arrest 상태 시 JNK 발현과 관련이 있음을 보고하였다. 즉, genipin이 Fas 리간드(ligand)의 유도와 JNK의 활성화를 통하여 K562 세포의 증식을 억제하고 세포사멸을 유도함을 확인하였다 (18).

6. 피부암(myeloma)에 대한 genipin의 효과

Genipin의 피부암에 대한 항암효과 역시 genipin의 세포사멸 유도 능력과 관련된 것으로 보고되고 있다. 2011년, Lee JC 등의 연구팀은 signal transducer and activator of transcription (STAT) 3의 신호전달 경로가 U266 인간 다발성 골수종세포(human multiple myeloma cell)에서 genipin-유래 세포사멸을 매개한다고 보고하였다. 또한 genipin이 U266 세포에서 bortezomib, thalidomide, paclitaxel와 같은 화학요법 치료제들(chemotherapeutic agents)과 함께 처리되었을 때, 암세포에 대한 세포독성 효과(cytotoxic effect)가 증대됨을 제시하였다 (19).

7. 유방암(breast cancer)에 대한 genipin의 효과

Genipin의 유방암에 대한 항암효과는 genipin의 UCP2 활성 억제 및 암세포 전이 억제와 밀접한 관련이 있음이 알려져 있다. 2011년, Avyasamy V 등의 연구팀은 미토콘드리아 DNA를 결손시켜 유방암과 관련된 Warburg effect를 재현하는 유방상피세포주 모델(rho⁰ 세포주)을 제작하였고, 상피세포의 종양화에 기여하는 유전자를 규명하기 위해 정상상피세포주, rho⁰ 세포주, 유방암세포주, 유방종양들 간의 유전자발현을 비교, 조사하였다. 이 연구는 Warburg effect가 UCP2에 의해서 매개되고, UCP2가 유방암에서 과발현되며, 종양생성을 촉진하고, genipin이 UCP-

2의 종양 촉진 기능을 억제한다는 것을 보여주었다 (7). 2012년, Kim ES 등의 연구팀은 genipin이 MDA-MB-231 침윤성(infiltrating) 인간 유방암세포에서 세포사멸을 유도할 수 있음을 확인하였다. 이 연구는 genipin이 전이성 유방암(metastatic breast cancer)를 예방하거나 완화시키는 화학적 암예방제로 적용 가능함을 시사하였다 (20). 2015년, Pons DG 등의 연구팀은 genipin에 의한 UCP2 억제에 산화적 스트레스(oxidative stress)를 증가시켜서 MCF-7 인간 유방암세포(breast cancer cell)를 항암치료제(therapeutic agent)에 좀 더 민감하게 반응할 수 있음을 확인하였고, UCP2가 유방암 관련 신규 치료 표적(therapeutic target)이 될 수 있음을 제시하였다 (21).

8. 폐암(lung cancer)에 대한 genipin의 효과

Genipin의 폐암에 대한 항암효과 역시 genipin의 세포사멸 유도 능력과 밀접한 관계가 있다. 2013년, Yang X 등의 연구팀은 genipin이 처리된 H1299 인간 비소세포성 폐암 세포(human non-small cell lung cancer cell)에서 p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK)가 미토콘드리아성 세포사멸 신호전달 체계(mitochondrial apoptotic signaling cascade)를 통해 세포사멸을 유도함을 보고하였다. 즉, genipin이 p38 MAPK 신호전달에 대한 반응으로 Bax의 수준을 증가시켜 미토콘드리아성 세포사멸 전달체계(mitochondrial apoptotic signaling cascade)를 촉진함을 확인하였고, H1299 인간 비소세포성 폐암세포의 치료를 위한 화학요법제(chemotherapeutic agent)로서의 가능성을 제시하였다 (22).

9. 항암효능 관련된 genipin의 기타 생리활성작용

항암효과와 관련하여 주목할 만한 genipin의 생리활성 작용들로는 항혈전(antithrombosis) 작용, 항염증(antiinflammation) 작용, 항산화(antioxidation) 작용 등이 있다. 2001년, Suzuki Y 등의 연구팀은 *in vivo* 혈전증에 대한 생쥐모델(mouse thrombosis model)을 이용하여 geniposide와 genipin이 phospholipase (PLA)₂ 활성 억제를 통해 항혈전 효과를 나타낸다고 보고하였다 (23). 2004년, Koo HJ 등의 연구팀은 genipin이 항산화작용과 더불어 용량의존적인 혈관 신생억제작용, nitric oxide (NO) 생성 저해작용, 소염작용(antiinflammatory action)을 나타낸다고 보고하였다. 이들은 genipin의 항염증 효능이 히드록실 래디칼(hydroxyl radical)을 제거함과 동시에 혈관신생 및 NO 생성을 직접적으로 저해하는 genipin의 생리활성에 기인함을 제시하였다 (24).

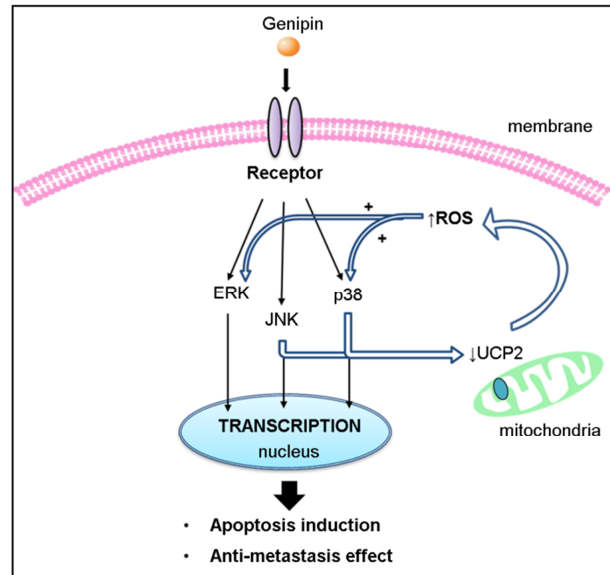


Figure 1. Model for the role of UCP2 in genipin-induced mitochondrial ROS signaling. Recognition of genipin by receptor activates JNK, p38 and ERK signaling pathways. Meanwhile, a ROS signaling pathway is set up. UCP2 is quickly down-regulated in response to genipin via the JNK and p38 pathways to increase mitochondrial ROS production. In this way, mitochondria contribute to the apoptosis induction and anti-metastasis effect.

2014년, Liu L 등의 연구팀은 UCP2가 쥐 INS-1E 인슐린 종 세포주(insuloma cell line)와 당뇨병 생쥐의 췌장 섬세포(diabetic mouse islet cell)에서 berberine의 항산화 보호작용을 매개함을 보고하였다. 이 연구에서는 고농도 포도당을 처리한 INS-1E 세포와 당뇨병 생쥐의 췌장 섬세포에서 berberine이 AMP-activated protein kinase와 UCP2를 활성화시켜 산화적 스트레스를 억제함과 동시에 인슐린 분비를 촉진하는 것을 확인하였다. 한편 genipin의 처리는 이러한 berberine의 보호효과를 차단시키는 것으로 관찰되었다 (25).

CONCLUSIONS

현재까지의 문헌 고찰에 의하면, genipin의 항암효과에 대한 연구동향은 genipin을 다양한 암세포주에 처리한 후 발생하는 세포사멸과 관련된 변화를 발견하고, 이러한 변화의 분자적인 기전을 세밀하게 규명하는 것이다. 즉, genipin의 항암효과와 관련된 분자적인 기전은 세포사멸

유도 능력, 암전이 억제 능력, UCP2 활성 억제 능력 등 세 가지로 파악된다(Fig. 1). 첫째, 세포사멸 유도 능력의 경우 다음과 같은 신호전달 기전을 이용한다. 1) genipin에 의한 간암세포의 세포사멸 유도를 위한 신호전달은 NADPH-oxidase-의존성 ROS 생성을 통해 JNK의 하위 신호전달 체계를 활성화하는 것이 매개한다 (8). 2) genipin에 의한 혈액암세포의 세포사멸 유도를 위한 신호전달은 JNK 활성화와 Fas 리간드 유도를 통해서 일어난다 (18). 3) genipin에 의한 유방암세포의 세포사멸 유도를 위한 신호전달은 Bcl-2의 발현 억제 및 Bax의 발현증가, caspase-3의 활성화, JNK의 활성화, p38 MAPK의 활성을 통해서 일어난다 (20). 4) genipin에 의한 폐암세포의 세포사멸 유도를 위한 신호전달은 p38 MAPK의 활성화, Bax의 발현증가, 미토콘드리아성 세포사멸 전달체계의 개시를 통해서 일어난다 (22). 5) genipin에 의한 위암세포의 세포사멸 유도를 위한 신호전달은 caspase-3 활성화, p21 및 p21-의존 cyclin의 활성화, 전사인자인 Egr1의 활성화 등을 통해서 일어난다 (13). 둘째, UCP2 활성 억제 능력의 경우 다음과 같은 신호전달 기전을 이용한다. 1) genipin을 이용한 UCP2의 화학적 억제는 다제내성 혈액암세포를 화학요법에 대해 민감하게 한다. 이는 UCP2 억제가 혈액암세포에서 미토콘드리아 내 ROS 생성을 촉진하기 때문이다 (17). 2) genipin을 이용한 UCP2의 화학적 억제와 세포독성 화합물의 적용은 유방암세포의 생존률 감소, 클론원성(clonogenicity) 감소, $\Delta\psi_m$ 증가, ROS 생성증가, 세포사멸증가, 자식작용(autophagy) 증가 등을 유도한다. 따라서 유방암세포에서 genipin에 의한 UCP2 억제는 산화적 스트레스를 증가시켜서 유방암세포가 tamoxifen에 더욱 민감하도록 한다 (21). 3) genipin에 의한 췌장암세포의 UCP2 억제를 위한 신호전달은 세포 내 피루브산의 감소, 탈수소효소의 활성감소, 궁극적으로 UCP-2 mRNA 발현량의 감소를 통해서 일어난다 (11). 셋째, 암전이 억제 능력의 경우 다음과 같은 신호전달 기전을 이용한다. 1) genipin에 의한 간암세포 전이억제를 위한 신호전달은 TIMP-1의 발현증가, MMP-2 활성 억제, p38 MAPK 신호전달의 활성화를 통해서 일어난다 (9).

끝으로, genipin 관련 산업화에 관한 논의도 필요하다. 사실, 국외 연구자들의 genipin의 항암효과 기전 연구는 국내 연구자들보다 한 단계 높은 수준의 연구성과물을 도출하고 있는 실정이다. 이는 genipin의 산업화 개발 경쟁에서 국내 연구자들이 국외 연구자들에게 뒤처질 가능성

을 내포하고 있다. 따라서 국내에서도 genipin의 항암효과를 기반으로 한 genipin 관련 건강기능식품의 개발연구 활성화가 필요하다. 이러한 필요성을 충족시키는 연구 방향은 인구고령화와 독특한 한국인 식생활 문화에 기인한 국내 특이적인 특정 암발병현황을 고려할 때, genipin 관련 화학적 암예방기능식품의 개발로 나아가야 할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Korean Committees of Pharmacognosy Publication: Pharmacognosy. In: Committee of Pharmacognosy Publication, ed. Pharmacognosy. Volume 2. Seoul Korea: Dong Myoung, 2013;463-4.
- 2) Tseng TH, Chu CY, Huang JM, Shiow SJ, Wang CJ. Crocetin protects against oxidative damage in rat primary hepatocytes. *Cancer Lett* 1995;97:61-7.
- 3) Ko EY, Moon A. Natural Products for Chemoprevention of Breast Cancer. *J Cancer Prev* 2015;20:223-31.
- 4) Djerassi C, GJD, Kincl F.A. Isolation and Characterization of Genipin. *Journal of Organic Chemistry* 1960;25:2174-7.
- 5) Tsai TR, Tseng TY, Chen CF, Tsai TH. Identification and determination of geniposide contained in *Gardenia jasminoides* and in two preparations of mixed traditional Chinese medicines. *J Chromatogr A* 2002;961:83-8.
- 6) Yao CH, Liu BS, Hsu SH, Chen YS, Tsai CC. Biocompatibility and biodegradation of a bone composite containing tricalcium phosphate and genipin crosslinked gelatin. *J Biomed Mater Res A* 2004;69:709-17.
- 7) Ayyasamy V, Owens KM, Desouki MM, Liang P, Bakin A, Thangaraj K, et al. Cellular model of Warburg effect identifies tumor promoting function of UCP2 in breast cancer and its suppression by genipin. *PLoS One* 2011;6:e24792.
- 8) Kim BC, Kim HG, Lee SA, Lim S, Park EH, Kim SJ, et al. Genipin-induced apoptosis in hepatoma cells is mediated by reactive oxygen species/c-Jun NH2-terminal kinase-dependent activation of mitochondrial pathway. *Biochem Pharmacol* 2005;70:1398-407.
- 9) Wang N, Zhu M, Tsao SW, Man K, Zhang Z, Feng Y. Up-regulation of TIMP-1 by genipin inhibits MMP-2 activities and suppresses the metastatic potential of human hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2012;7:e46318.

- 10) Hong HY, Kim BC. Mixed lineage kinase 3 connects reactive oxygen species to c-Jun NH2-terminal kinase-induced mitochondrial apoptosis in genipin-treated PC3 human prostate cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 362:307-12.
- 11) Yao ML, Gu J, Zhang YC, Wang N, Zhu ZH, Yang QT, *et al.* [Inhibitory effect of Genipin on uncoupling protein-2 and energy metabolism of androgen-independent prostate cancer cells]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2015;21:973-6.
- 12) Lee JH, Lee DU, Jeong CS. Gardenia jasminoides Ellis ethanol extract and its constituents reduce the risks of gastritis and reverse gastric lesions in rats. *Food Chem Toxicol* 2009;47:1127-31.
- 13) Ko H, Kim JM, Kim SJ, Shim SH, Ha CH, Chang HI. Induction of apoptosis by genipin inhibits cell proliferation in AGS human gastric cancer cells via Egr1/p21 signaling pathway. *Bioorg Med Chem Lett* 2015;25:4191-6.
- 14) Son M, Lee M, Ryu E, Moon A, Jeong CS, Jung YW, *et al.* Genipin as a novel chemical activator of EBV lytic cycle. *J Microbiol* 2015;53:155-65.
- 15) Kim JM, Ko H, Kim SJ, Shim SH, Ha CH, Chang HI. Chemopreventive Properties of Genipin on AGS Cell Line via Induction of JNK/Nrf2/ARE Signaling Pathway. *J Biochem Mol Toxicol* 2016;30:45-54.
- 16) Cao H, Feng Q, Xu W, Li X, Kang Z, Ren Y, *et al.* Genipin induced apoptosis associated with activation of the c-Jun NH2-terminal kinase and p53 protein in HeLa cells. *Biol Pharm Bull* 2010;33:1343-8.
- 17) Mailloux RJ, Adjeitey CN, Harper ME. Genipin-induced inhibition of uncoupling protein-2 sensitizes drug-resistant cancer cells to cytotoxic agents. *PLoS One* 2010;5:e13289.
- 18) Feng Q, Cao HL, Xu W, Li XR, Ren YQ, Du LF. Apoptosis induced by genipin in human leukemia K562 cells: involvement of c-Jun N-terminal kinase in G(2)/M arrest. *Acta Pharmacol Sin* 2011;32:519-27.
- 19) Lee JC, Ahn KS, Jeong SJ, Jung JH, Kwon TR, Rhee YH, *et al.* Signal transducer and activator of transcription 3 pathway mediates genipin-induced apoptosis in U266 multiple myeloma cells. *J Cell Biochem* 2011;112:1552-62.
- 20) Kim ES, Jeong CS, Moon A. Genipin, a constituent of *Gardenia jasminoides* Ellis, induces apoptosis and inhibits invasion in MDA-MB-231 breast cancer cells. *Oncol Rep* 2012;27:567-72.
- 21) Pons DG, Nadal-Serrano M, Torrens-Mas M, Valle A, Oliver J, Roca P. UCP2 inhibition sensitizes breast cancer cells to therapeutic agents by increasing oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2015;86:67-77.
- 22) Yang X, Yao J, Luo Y, Han Y, Wang Z, Du L. P38 MAP kinase mediates apoptosis after genipin treatment in non-small-cell lung cancer H1299 cells via a mitochondrial apoptotic cascade. *J Pharmacol Sci* 2013;121:272-81.
- 23) Suzuki Y, Kondo K, Ikeda Y, Umemura K. Antithrombotic effect of geniposide and genipin in the mouse thrombosis model. *Planta Med* 2001;67:807-10.
- 24) Koo HJ, Song YS, Kim HJ, Lee YH, Hong SM, Kim SJ, *et al.* Antiinflammatory effects of genipin, an active principle of gardenia. *Eur J Pharmacol* 2004;495:201-8.
- 25) Liu L, Liu J, Gao Y, Yu X, Xu G, Huang Y. Uncoupling protein-2 mediates the protective action of berberine against oxidative stress in rat insulinoma INS-1E cells and in diabetic mouse islets. *Br J Pharmacol* 2014;171:3246-54.